

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開 号

特開平5-192179

(43) 公開日 平成5年(1993)8月3日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 P 21/08		8214-4 B		
G 0 1 N 33/53	K	8310-2 J		
33/577	B	9015-2 J		
		7236-4 B	C 1 2 N 5/ 00	B
		8931-4 B	15/ 00	C

審査請求 未請求 請求項の数6(全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-229728	(71) 出願人	000003311 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)8月16日	(72) 発明者	児玉 隆彦 東京都品川区上大崎2-13-22-909
(31) 優先権主張番号	特願平2-222398	(72) 発明者	松本 明世 東京都新宿区早稲田弦巻町570番地
(32) 優先日	平2(1990)8月27日	(72) 発明者	鈴木 宏志 東京都豊島区高田3-41-8 中外製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 青木 朗 (外4名)

(54) 【発明の名称】 抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 マクロファージの同定や定量及び動脈硬化症の診断に有効なヒトスカベンジャーレセプターに対する抗体の提供。

【構成】 マクロファージには特異的に結合するが、しかしマクロファージ系細胞以外の単核食細胞には結合しない性質を有する抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 マクロファージには特異的に結合するが、しかしマクロファージ系細胞以外の単核食細胞には結合しない性質を有する抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体。

【請求項2】 前記抗体が配列番号：1 又は配列番号：2 に示すアミノ酸配列1～451からなる蛋白質又はその一部からなるペプチドを抗原として免疫した哺乳動物の血液中より単離されたポリクローナル抗体である請求項1記載の抗体。

【請求項3】 前記抗体が配列番号：1 又は配列番号：2 に示すアミノ酸配列1～451からなる蛋白質又はその一部からなるペプチドを抗原として予め免疫された哺乳動物の脾細胞と哺乳動物の骨髓腫細胞ラインとの細胞融合によって形成されたハイブリドーマによって生産されたモノクローナル抗体である請求項1記載の抗体。

【請求項4】 配列番号：1 又は配列番号：2 に示すアミノ酸配列からなる蛋白質又はその一部からなるペプチドを抗原として用いて哺乳動物を免疫したのちその動物の血液中より抗体を単離することを特徴とする請求項1に記載の抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体の製法。

【請求項5】 配列番号：1 又は配列番号：2 に示すアミノ酸配列からなる蛋白質又はその一部からなるペプチドを抗原として用いて免疫した哺乳動物の脾細胞と哺乳動物の骨髓腫細胞ラインとからの細胞融合によって形成されたハイブリドーマを培養し、その培養上清より抗体を単離することを特徴とする請求項1に記載の抗ヒトスカベンジャーレセプターモノクローナル抗体の製法。

【請求項6】 配列番号：1 に記載の抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体と抽出されたヒト組織とを反応せしめることを特徴とするヒト諸組織におけるマクロファージの同定およびそれらの分布を検索する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、マクロファージの同定や定量及び動脈硬化症の診断に有効なヒトスカベンジャーレセプター（以下「hSR」という場合がある）に対する抗体（以下、抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体といい、抗hSR抗体という場合がある）に関する。

## 【0002】

【従来技術】 動脈硬化は、コレステロールとリポ蛋白質との複合体である低比重リポ蛋白質（LDL）の変性体を取り込んだマクロファージが泡沫細胞に変化して血管内皮細胞下に蓄積することにより惹起されると考えられている。スカベンジャーレセプターはマクロファージの細胞膜に存在し、変性したLDLと結合してそれを細胞内に取り込む際に機能する蛋白質である。

【0003】 更にスカベンジャーレセプターは、生体内で種々の変性物、ウィルス等の異物、エンドトキシンなどの生理活性物質の除去に関与している可能性がある。

従って、スカベンジャーレセプターの作用機作を解明することは、動脈硬化の発症機構を解明し、さらにその診断、予防及び治療法、並びにそれらのための試薬や医薬を開発するために重要であると考えられる。

【0004】 また、マクロファージ及び網内系の機能の解明にも重要である。これらの解明に重要な役割を果たすものとして、スカベンジャーレセプターに対する抗体が挙げられる。ウシスカベンジャーレセプター遺伝子並びにウシスカベンジャーレセプターに対する抗体は児玉等によって報告されている（T. Kodama等；Nature, 343 : 570-572, 1990）。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 ヒトスカベンジャーレセプターの遺伝子は、ウシスカベンジャーレセプター遺伝子に次いで児玉等によりクローニングされた。ヒトスカベンジャーレセプターはウシスカベンジャーレセプター遺伝子と同様、I型とII型が存在し、そのDNA配列及びアミノ酸配列はそれぞれ配列番号：1 又は配列番号：2 に示すとおりである。これらの遺伝子はいずれも新規なものである。

【0006】 このヒトスカベンジャーレセプターの作用機作を解明することが、ヒトの動脈硬化症の発症機構の解明、さらにはその診断、予防、治療へとつながる。このためには抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体が有用となるが、この抗体は未だ知られていない。本発明はこの抗体を提供しようとするものである。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は上記ヒトスカベンジャーレセプター蛋白及び配列番号：1 に示すアミノ酸配列情報の一部を利用して合成したペプチドを抗原として用い、常法に従い抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体を作製した。

【0008】 そしてこの抗体を用いてマクロファージの同定を行った結果、マクロファージに対し極めて高い結合特異性を示した。このことは当該抗体がマクロファージの細胞膜上に存在するヒトスカベンジャーレセプターに対し、極めて高い特異性を有する抗体であることを意味するものであり、この知見に基づき本発明を完成した。即ち本発明は、抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体に関する。更に詳しくは①マクロファージには特異的に結合するが、②マクロファージ系細胞以外の単核食細胞には結合しない性質を有する抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体に関する。

【0009】 さらに本発明は配列 号：1 又は配列 号：2 に示すアミノ酸配列からなる蛋白質又はその一部からなるペプチドを用いて哺乳動物を免疫したのち、その動物の血液中より抗体を単離することを特徴とする前記の抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体の製法に関し、さらには配列番号：1 又は配列番号：2 に示すアミノ酸配列からなる蛋白質又はその一部からなるペプチド

3

を抗原として利用して免疫した哺乳動物の脾細胞と哺乳動物の骨髓腫細胞ラインとからの細胞融合によって形成されたハイブリドーマを培養し、その培養上清より前記の抗体を単離することと特徴とする抗ヒトスカベンジャーレセプターモノクローナル抗体の製法に関する。

【0010】本発明はまた抗ヒトスカベンジャーレセプター抗体を抽出されたヒト組織と反応せしめることを特徴とするヒト組織におけるマクロファージの同定およびそれらの分布を検索する方法に関する。

【0011】

【具体的な説明】本発明の抗体は上記した如く、①マクロファージに特異的に結合するが、②マクロファージ系細胞以外の単核食細胞には結合しない性質を有するIgGに属する抗体である。モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体の製造方法自体は、当業者によく知られた方法であり、例えばモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマの製法は、オーイ等の方法 (Vernon T. Oi; SELECTED METHOD IN CELLULAR IMMUNOLOGY, pp351-372, Freeman, 1980) 等が知られている。

【0012】本発明の抗体は、配列番号: 1 (ヒトスカベンジャーレセプターI型) 又は配列番号: 2 (ヒトスカベンジャーレセプターII型) に示すアミノ酸配列からなる蛋白或いは当該配列の一部、例えば配列番号: 1 に示すアミノ酸配列の第199~209からなるペプチド (以下 hSR I-1 とする)、同第325~342からなるペプチド (以下 hSR I-2 とする)、同第401~419からなるペプチド (以下 hSR I-3 とする) 又は配列番号: 2 に示すアミノ酸配列の第342~358からなるペプチド (以下 hSR II-1 とする) のいずれかとウシ血清アルブミン (BSA) 等のごとき高分子物質とをコン

【0013】モノクローナル抗体を作製する場合には、例えば上記の如くして作製した抗原をマウスに投与し、免疫されたマウスの脾細胞を取り出し、これとマウス骨髓腫細胞とを融合させてハイブリドーマを作製する。次いで得られたハイブリドーマを培養し、培養上清より抗hSR抗体を回収することができる。

【0014】

【実施例】以下に実施例によって本願発明を詳細に説明するが、本願発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0015】実施例1. ポリクローナル抗体

##### (1) 抗原の調製及び免疫

配列番号: 1 に示されるアミノ酸配列の第199~209からなる部分ペプチド「hSR I-1」、同第325~342からなる部分ペプチド「hSR I-2」、同第401~419からなる部分ペプチド「hSR I-3」並びに配列番号: 2 に示されるアミノ酸配列の第342~358からなる部分ペプチド「hSR II-1」をそれぞれペプチド合成機 (アブライド バイオシステムズ社/モデル

4

430A) を用いて常法に従い合成した。

【0016】これらの部分ペプチドをそれぞれウシ血清アルブミンとm-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシサクシニミドエステル (MBS) を用いて、常法に従いコンジュゲートし抗原を作製した。これらの抗原それぞれ500μgをフロイントの完全アジュバントと共に2~3ヶ月齢のウサギの皮下に投与し、以後3週間おきに4回追加投与して免疫した。

【0017】(2) 抗体価の測定

10 各免疫後1週間目に耳静脈より採血し、血清中の抗hSR抗体価を以下に示すELISA法で調べた。即ち、96穴のELISA用プレートに特異抗原 (上記部分ペプチド「hSR I-1」、「hSR I-2」、「hSR I-3」又は「hSR II-1」がそれぞれ10μg/mlとなるように0.1M NaHCO<sub>3</sub>で希釈した溶液) を50μl/穴ずつ分注し、4℃で一晩放置して抗原をプレート穴底面にコートした。

【0018】次いでリン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate Buffered Saline/PBS) で洗浄後、3%ゼラチンでプレート底面上の蛋白質結合性残基をコートした。上記プレートに段階希釈した試料 (ウサギ抗血清、又は精製抗体) を100μl/穴ずつ分注し、室温で1時間放置した。次いでPBSで4回洗浄したのち、第2次抗体としてヤギの抗ウサギIgGの2000倍或いは3000倍希釈を100μl/穴ずつ分注し、室温で1時間放置した。

【0019】PBSで洗浄後、基質液 (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>・12H<sub>2</sub>O 12g、サリチル酸1g、クエン酸1水和物 3.8g、30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.5mlを水1リットルで溶解したもの、pH 6.0) 1mlあたり3mgの割合で溶解したo-フェニレンジアミン100μlを加え (使用直前に調整)、室温遮光し、10~20分間放置してから反応停止液 (8N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 25μl/穴添加した。次いで発色をOD 492nmとOD 610nmで吸光度測定した。判定においては、陰性コントロール (正常ウサギ血清) との差が0.05以上のものを陽性とした。

【0020】この結果、hSR I-1、hSR I-2、hSR I-3及びhSR II-1の抗原に対する抗血清は、それぞれ対応する抗原に対して1:10,000、1:100,000、1:10,000及び1:10,000の力価を示した。IgGの精製が必要な場合には、DEAE-セファロースカラム、プロテインA-セファロースカラムなどに過塔した。

#### 【0021】実施例2. モノクローナル抗体

##### (1) 免疫

配列番号: 1 に示されるアミノ酸配列の第325~342からなる部分ペプチド「hSR I-2」をペプチド合成機 (アブライド バイオシステムズ社/モデル430A) を用いて常法に従い合成した。この部分ペプチドをMBSを用いて、常法に従ってサイログロブリンとコンジュゲートして抗原とし、この100μgをフロイントの完全アジュバントとともに6週齢のBALB/c 雄マウスに皮下投与した。3週間後に前記抗原10μgを前記アジュバ

5

ントとともに腹腔内に投与した。

#### 【0022】(2) 細胞融合

第2回目の免疫から3日後に、マウスの脾臓を摘出し、脾細胞をRPMI1640培地に懸濁した。この脾細胞  $1 \times 10^6$  個を  $3 \times 10^7$  個の8-アザグアニン耐性骨髓細胞腫 P3X 63-Ag8.653 (ATCC-CRL 1580) とポリエチレングリコール (平均分子量: 4000ダルトン) を用いて融合した。細胞は96穴マイクロプレート5枚に分配した。24時間後に、上清の半分をHAT培地に置き換え、さらに1週間後には上清をHAT培地に置き換えた。2~3週間後にはHAT耐性細胞 (ハイブリドーマ) が増殖するのが観察された。

#### 【0023】(3) ハイブリドーマの選択及びモノクローニ化

マイクロプレート中の培養上清  $10 \mu\text{l}$  を hSR 1-2 部分ペプチドをコートしたマイクロプレートに入れ、室温で1時間放置後、PBSで4回洗浄した。そこへ1000倍に希釈したペルオキシダーゼをコンジュゲートした抗マウス IgG 抗体を加え、1時間室温で反応させた。次いで3回の洗浄後、o-フェニレンジアミンを加えて発色させ、その発色度を測定して、hSR 1-2 と強く反応する抗体を分泌するハイブリドーマを選択した。モノクローニ化はこの選択したハイブリドーマをフィーダー細胞にマウス脾臓或いは脾細胞を用い、限界希釈法に2度かけることによって行った。

#### 【0024】(4) 抗 hSR 1-2 抗体の製造

##### (4)-1. in vitro 法

上記(3)で得られたハイブリドーマを10%ウシ胎児血清(FCS)を含むRPMI1640培地中で培養し、その培養上清より常法にしたがって回収した。

##### (4)-2. in vivo 法

2, 6, 10, 14-テトラメチルペンタデカンをマウス腹腔内に投与し、その4日後に、上記(3)で得たハイブリドーマ  $5 \times 10^6$  個を腹腔内に投与した。投与後4~10日で、高濃度の抗体を有する腹水が得られた。この腹水からの抗体の回収は硫酸アンモニウム塩析法、DEAE-セファロースカラム法、プロテインA-セファロースカラム法のごとき常法により行うことが出来る。

#### 【0025】実施例3. 抗hSR抗体の特異性

ヒト剖検例および手術時に得られた大動脈の粥状硬化病変部について、免疫組織学的検索を以下のとおり行った。ヒト大動脈を過ヨウ素酸-リジン-バラホルムアルデヒド固定し、OCT (Miles, Elkhart, IN) で包埋した。次いでドライアイス-アセトンで凍結し、 $6 \mu\text{m}$  の凍結切片とした。切片を正常ウサギ血清、EBM11(抗ヒトマクロファージモノクローナル抗体、Dakopatts, No. M718 Denmark) 或いは抗hSR 1-2抗体 (IgG、ポリクローナル抗体) とそれぞれ室温で1時間反応させた。

【0026】この後、ペルオキシダーゼをコンジュゲートした抗マウス IgG 又は同じく抗ウサギ IgG を2次

6

抗体として用い、それぞれ室温で1時間反応させた後、3, 3'-ジアミノキシベンチジン四塩酸塩で発色させ、ヘマトキシリンで核を染色した。なお、脂質はオイルレッドOを用いて染色した。この結果、粥状硬化病変部の内膜に抗hSR 1-2抗体陽性細胞が認められた (図1-D)。この抗hSR 1-2抗体陽性細胞は、EBM11陽性細胞であるとともに (図1-C)、脂質の蓄積を伴っていることが明らかとなり (図1-B)、当該細胞がマクロファージの性質を示すことを認めた。このスカベンジャーレセプター陽性細胞の存在は、用いた粥状硬化病変部組織8検体全てに認められた。

【0027】抗hSR 1-2抗体は動脈硬化病変部のマクロファージのみならず、肝のクッパー細胞、肺胞マクロファージ等とも陽性の反応を示した。抗hSR 1-2抗体陽性細胞は、マクロファージ/モノサイト特異的抗体であるEBM11陽性細胞と一致することから、マクロファージ系の細胞のみを認識していることが証明された。

#### 【0028】実施例4. 抗ヒトスカベンジャーレセプター(hSR)抗体を用いた細胞内のヒトスカベンジャーレセプター(hSR)の局在の観察

ヒト肺胞マクロファージについて、抗hSR抗体を用いてhSRの細胞内局在を、免疫電子顕微鏡法により観察した。まず、肺胞洗浄法により採取したヒト肺胞マクロファージをプラスチックシャーレ (35mm) 内で無血清の培養液 (RPMI1640/日本製薬製) を用いて1時間培養した後、2%過ヨウ素酸-リジン-バラホルムアルデヒドで1時間固定し、さらに0.1%グルタルアルデヒドで10分間固定した。

【0029】次いで、実施例1において作製した抗hSR 1-1抗体、抗hSR 1-2抗体、抗hSR 1-3抗体及び抗hSR 1-1抗体をそれぞれ一次抗体として用い、また、二次抗体としてペルオキシダーゼをコンジュゲートしたヤギ抗ウサギ IgG (F(ab')<sub>2</sub>) (Amersham, UK) を用い、それぞれ室温で1時間反応させた後、3, 3'-ジアミノキシベンチジン四塩酸塩で発色させた。そしてオスミウム酸で再固定し、アルコール系列で脱水し、そのままエポキシ樹脂をシャーレに流し込んで電子顕微鏡用標本とした。

【0030】超薄切片作製後は、無染色のまま電子顕微鏡 (JEOL2000EX/日本電子製) で観察した。また、一次抗体を抗hSR抗体の代わりに正常ウサギ IgG としたもの Negative Control として同様に処理し、電子顕微鏡で観察した。この結果、抗hSR 1-1抗体、抗hSR 1-2抗体、抗hSR 1-3抗体及び抗hSR 1-1抗体を用いたものは、それぞれ図2のB、図2のC、図2のD及び図2のEに順次示す如く、全てのヒトマクロファージ細胞膜に反応が認められ、一部についてはエンドソームの膜にも発現の局在が観察されたが、Negative Control には観察されなかった (図2のA)。

【0031】なお、好中球の細胞表面にはスカベンジャー

ーレセプター(hSR)が存在しないことを、抗hSR I-1抗体を一次抗体として用いたと同様の方法により行い、図2のFに示す如きNegativeの結果から確認した。抗hSR I-3抗体は、hSRタイプIのシステインリッチなC末端ペプチド特異的抗体であり、抗hSR II-1抗体はhSRタイプIIのC末端ペプチド特異的抗体であることから、マクロファージにはhSRタイプIとタイプIIの双方が発現していることが明らかとなった。

#### 【0032】

【発明の効果】本発明の抗hSR抗体は、マクロファージ特異性の極めて高いものであり、これを用いてマクロファージの同定や定量などに利用することができる。すなわち、本抗体を病理・組織学的検討に用いることによって、動脈硬化の進展の程度を検索することが可能となる他、マクロファージの出現を特徴とする病態の解析に用いることができる。例えば、スカベンジャーレセプターは、脳への発現も知られており、脳における蓄積性疾

患の解析に利用し得る。

【0033】また、本発明の抗hSR抗体は、抗体アフィニティーを用いた蛋白精製のために用いることができ、hSRの精製および分析に用いることができる。本発明の抗hSR抗体は、hSRのリガンド結合部位に対する抗体であり、リガンドの結合に影響を与えることができる。この特徴を利用することによって、スカベンジャーレセプターを介するコレステロール蓄積の抑制に用いることができる。

#### 【0034】

【配列表】配列番号：1

配列の長さ：1982

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジ：直鎖状

配列の種類：cDNA

#### 配列

AGAGAAGTGG ATAAATCAGT GCTGCTTCT TTAGGACGAA AGAAGT	-1
ATG GAG CAG TGG GAT CAC TTT CAC AAT CAA CAG GAG GAC ACT GAT	45
Met Glu Gln Trp Asp His Phe His Asn Gln Gln Glu Asp Thr Asp	
5 10 15	
AGC TGC TCC GAA TCT GTG AAA TTT GAT GCT CGC TCA ATG ACA GCT	90
Ser Cys Ser Glu Ser Val Lys Phe Asp Ala Arg Ser Met Thr Ala	
20 25 30	
TTG CTT CCT CCG AAT CCT AAA AAC AGC CCT TCC CTT CAA GAG AAA	135
Leu Leu Pro Pro Asn Pro Lys Asn Ser Pro Ser Leu Gln Glu Lys	
35 40 45	
CTG AAG TCC TTC AAA GCT GCA CTG ATT GCC CTT TAC CTC CTC GTG	180
Leu Lys Ser Phe Lys Ala Ala Leu Ile Ala Leu Tyr Leu Leu Val	
50 55 60	
TTT GCA GTT CTC ATC CCT CTC ATT GGA ATA GTG GCA GCT CAA CTC	225
Phe Ala Val Leu Ile Pro Leu Ile Gly Ile Val Ala Ala Gln Leu	
65 70 75	
CTG AAG TGG GAA ACG AAG AAT TGC TCA GTT AGT TCA ACT AAT GCA	270
Leu Lys Trp Glu Thr Lys Asn Cys Ser Val Ser Ser Thr Asn Ala	
80 85 90	
AAT GAT ATA ACT CAA AGT CTC ACG GGA AAA GGA AAT GAC AGC GAA	315
Asn Asp Ile Thr Gln Ser Leu Thr Gly Lys Gly Asn Asp Ser Glu	
95 100 105	
GAG GAA ATG AGA TTT CAA GAA GTC TTT ATG GAA CAC ATG AGC AAC	360
Glu Glu Met Arg Phe Gln Glu Val Phe Met Glu His Met Ser Asn	
110 115 120	
ATG GAG AAG AGA ATC CAG CAT ATT TTA GAC ATG GAA GCC AAC CTC	405
Met Glu Lys Arg Ile Gln His Ile Leu Asp Met Glu Ala Asn Leu	
125 130 135	
ATG GAC ACA GAG CAT TTC CAA AAT TTC AGC ATG ACA ACT GAT CAA	450
Met Asp Thr Glu His Phe Gln Asn Phe Ser Met Thr Thr Asp Gln	
140 145 150	

9	10
AGA TTT AAT GAC ATT CTT CTG CAG CTA AGT ACC TTG TTT TCC TCA	495
Arg Phe Asn Asp Ile Leu Leu Gln Leu Ser Thr Leu Phe Ser Ser	
155 160 165	
GTC CAG GGA CAT GGG AAT GCA ATA GAT GAA ATC TCC AAG TCC TTA	540
Val Gln Gly His Gly Asn Ala Ile Asp Glu Ile Ser Lys Ser Leu	
170 175 180	
ATA AGT TTG AAT ACC ACA TTG CTT GAT TTG CAG CTC AAC ATA GAA	585
Ile Ser Leu Asn Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Leu Asn Ile Glu	
185 190 195	
AAT CTG AAT GGC AAA ATC CAA GAG AAT ACC TTC AAA CAA CAA GAG	630
Asn Leu Asn Gly Lys Ile Gln Glu Asn Thr Phe Lys Gln Gln Glu	
200 205 210	
GAA ATC AGT AAA TTA GAG GAG CGT GTT TAC AAT GTA TCA GCA GAA	675
Glu Ile Ser Lys Leu Glu Glu Arg Val Tyr Asn Val Ser Ala Glu	
215 220 225	
ATT ATG GCT ATG AAA GAA GAA CAA GTG CAT TTG GAA CAG GAA ATA	720
Ile Met Ala Met Lys Glu Glu Gln Val His Leu Glu Glu Glu Ile	
230 235 240	
AAA GGA GAA GTG AAA GTA CTG AAT AAC ATC ACT AAT GAT CTC AGA	765
Lys Gly Glu Val Lys Val Leu Asn Asn Ile Thr Asn Asp Leu Arg	
245 250 255	
CTG AAA GAT TGG GAA CAT TCT CAG ACC TTG AGA AAT ATC ACT TTA	810
Leu Lys Asp Trp Glu His Ser Gln Thr Leu Arg Asn Ile Thr Leu	
260 265 270	
ATT CAA GGT CCT CCT GGA CCC CCG GGT GAA AAA GGA GAT CGA GGT	855
Ile Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Glu Lys Gly Asp Arg Gly	
275 280 285	
CCC ACT GGA GAA AGT GGT CCA CGA GGA TTT CCA GGT CCA ATA GGT	900
Pro Thr Gly Glu Ser Gly Pro Arg Gly Phe Pro Gly Pro Ile Gly	
290 295 300	
CCT CCG GGT CTT AAA GGT GAT CCG GGA GCA ATT GGC TTT CCT GGA	945
Pro Pro Gly Leu Lys Gly Asp Arg Gly Ala Ile Gly Phe Pro Gly	
305 310 315	
AGT CGA GGA CTC CCA GGA TAT GCC GGA AGG CCA GGA AAT TCT GGA	990
Ser Arg Gly Leu Pro Gly Tyr Ala Gly Arg Pro Gly Asn Ser Gly	
320 325 330	
CCA AAA GGC CAG AAA GGG GAA AAG GGG AGT GGA AAC ACA TTA ACT	1035
Pro Lys Gly Gln Lys Gly Glu Lys Gly Ser Gly Asn Thr Leu Thr	
335 340 345	
CCA TTT ACG AAA GTT CGA CTG GTC GGT GGG AGC GGC CCT CAC GAG	1080
Pro Phe Thr Lys Val Arg Leu Val Gly Gly Ser Gly Pro His Glu	
350 355 360	
GGG AGA GTG GAG ATA CTC CAC AGC GGC CAG TGG GGT ACA ATT TGT	1125
Gly Arg Val Glu Ile Leu His Ser Gly Gln Trp Gly Thr Ile Cys	
365 370 375	
GAC GAT CGC TGG GAA GTG CGC GTT GGA CAG GTC GTC TGT AGG AGC	1170
Asp Asp Arg Trp Glu Val Arg Val Gly Gln Val Val Cys Arg Ser	
380 385 390	

11	12
TTG GGA TAC CCA GGT GTT CAA GCC GTG CAC AAG GCA GCT CAC TTT	1215
Leu Gly Tyr Pro Gly Val Gln Ala Val His Lys Ala Ala His Phe	
395 400 405	
GGA CAA GGT ACT GGT CCA ATA TGG CTG AAT GAA GTG TTT TGT TTT	1260
Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asn Glu Val Phe Cys Phe	
410 415 420	
GGG AGA GAA TCA TCT ATT GAA GAA TGT AAA ATT CGG CAA TGG GGG	1305
Gly Arg Glu Ser Ser Ile Glu Glu Cys Lys Ile Arg Gln Trp Gly	
425 430 435	
ACA AGA GCC TGT TCA CAT TCT GAA GAT GCT GGA GTC ACT TGC ACT	1350
Thr Arg Ala Cys Ser His Ser Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Thr	
440 445 450	
TTA TAATGCATCA TATTTTCATT CACAACATG AAATCGCTGC TCAAAAATGA	1403
Leu	
TTTTATTACC TTGTTCTGT AAAATCCATT TAATCAATAT TTAAGAGATT	1453
AAGAATATTG CCCAAATAAT ATTTTAGATT ACAGGATTAA TATATTGAAC	1503
ACCTTCATGC TTACTATTTT ATGCTATAT TTAATCATT TTAACCTCTA	1553
TAGGTTTTTA AATGGAATTT TCTAATATAA TGACTTATAT GCTGAATTGA	1603
ACATTTTGAA GTTTATAGCT TCCAGATTAC AAAGGCCAAG GGTAATAGAA	1653
ATGCATACCA GTAATTGGCT CCAATTCATA ATATGTTTAC CAGGAGATTAA	1703
CAATTTTTTG CTCTTCTGT CTTTGTAAIC TATTTAGTTG ATTTTAATTAA	1753
CTTTCTGAAT AACGGAAGGG ATCAGAAGAT ATCTTTTGTG CCTAGATTGC	1803
AAAATCTCCA ATCCACACAT ATTGTTTTAA AATAAGAATG TTATCCAAC	1853
ATTAAGATAT CTCAATGTGC AATAACTTGT GTATTAGATA TCAATGTTAA	1903
TGATATGTCT TGGCCACTAT GGACCAGGGA GCTTATTTTT CTGTGTCATGT	1953
ACTGACAAC	1982

【0035】配列番号: 2

配列の長さ: 1301

配列の型: 核酸

鎖の数: 二本鎖

トポロジ: 直鎖状

配列の種類: cDNA

## 配列

AGAGAACTGG ATAAATCAGT GCTGCTTCT TTAGGACGAA AGAAGT	-1
ATG GAG CAG TGG GAT CAC TTT CAC AAT CAA CAG GAG GAC ACT GAT	45
Met Glu Gln Trp Asp His Phe His Asn Gln Gln Glu Asp Thr Asp	
5 10 15	
AGC TGC TCC GAA TCT GTG AAA TTT GAT GCT CGC TCA ATG ACA GCT	90
Ser Cys Ser Glu Ser Val Lys Phe Asp Ala Arg Ser Met Thr Ala	
20 25 30	
TTG CTT CCT CCG AAT CCT AAA AAC AGC CCT TCC CTT CAA GAG AAA	135
Leu Leu Pro Pro Asn Pro Lys Asn Ser Pro Ser Leu Gln Glu Lys	
35 40 45	
CTG AAG TCC TTC AAA GCT GCA CTG ATT GCC CTT TAC CTC CTC GTG	180
Leu Lys Ser Phe Lys Ala Ala Leu Ile Ala Leu Tyr Leu Leu Val	
50 55 60	
TTT GCA GTT CTC ATC CCT CTC ATT GGA ATA GTG GCA GCT CAA CTC	225
Phe Ala Val Leu Ile Pro Leu Ile Gly Ile Val Ala Ala Gln Leu	
65 70 75	
CTG AAG TGG GAA ACG AAG AAT TGC TCA GTT AGT TCA ACT AAT GCA	270
Leu Lys Trp Glu Thr Lys Asn Cys Ser Val Ser Ser Thr Asn Ala	
80 85 90	
AAT GAT ATA ACT CAA AGT CTC ACG GGA AAA GGA AAT GAC AGC GAA	315



13

14

Asn Asp Ile Thr Gln Ser Leu Thr Gly Lys Gly Asn Asp Ser Glu	
95	100 105
GAG GAA ATG AGA TTT CAA GAA GTC TTT ATG GAA CAC ATG AGC AAC	360
Glu Glu Met Arg Phe Gln Glu Val Phe Met Glu His Met Ser Asn	
110	115 120
ATG GAG AAG AGA ATC CAG CAT ATT TTA GAC ATG GAA GCC AAC CTC	405
Met Glu Lys Arg Ile Gln His Ile Leu Asp Met Glu Ala Asn Leu	
125	130 135
ATG GAC ACA GAG CAT TTC CAA AAT TTC AGC ATG ACA ACT GAT CAA	450
Met Asp Thr Glu His Phe Gln Asn Phe Ser Met Thr Thr Asp Gln	
140	145 150
AGA TTT AAT GAC ATT CTT CTG CAG CTA AGT ACC TTG TTT TCC TCA	495
Arg Phe Asn Asp Ile Leu Leu Gln Leu Ser Thr Leu Phe Ser Ser	
155	160 165
GTC CAG GGA CAT GGG AAT GCA ATA GAT GAA ATC TCC AAG TCC TTA	540
Val Gln Gly His Gly Asn Ala Ile Asp Glu Ile Ser Lys Ser Leu	
170	175 180
ATA AGT TTG AAT ACC ACA TTG CTT GAT TTG CAG CTC AAC ATA GAA	585
Ile Ser Leu Asn Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Leu Asn Ile Glu	
185	190 195
AAT CTG AAT GGC AAA ATC CAA GAG AAT ACC TTC AAA CAA CAA GAG	630
Asn Leu Asn Gly Lys Ile Gln Glu Asn Thr Phe Lys Gln Gln Glu	
200	205 210
GAA ATC AGT AAA TTA GAG GAG CGT GTT TAC AAT GTA TCA GCA GAA	675
Glu Ile Ser Lys Leu Glu Glu Arg Val Tyr Asn Val Ser Ala Glu	
215	220 225
ATT ATG GCT ATG AAA GAA GAA CAA GTG CAT TTG GAA CAG GAA ATA	720
Ile Met Ala Met Lys Glu Glu Gln Val His Leu Glu Gln Glu Ile	
230	235 240
AAA GGA GAA GTG AAA GTA CTG AAT AAC ATC ACT AAT GAT CTC AGA	765
Lys Gly Glu Val Lys Val Leu Asn Asn Ile Thr Asn Asp Leu Arg	
245	250 255
CTG AAA GAT TCG GAA CAT TCT CAG ACC TTG AGA AAT ATC ACT TTA	810
Leu Lys Asp Trp Glu His Ser Gln Thr Leu Arg Asn Ile Thr Leu	
260	265 270
ATT CAA GGT CCT CCT GGA CCC CCG GGT GAA AAA GGA GAT CGA GGT	855
Ile Gln Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Glu Lys Gly Asp Arg Gly	
275	280 285
CCC ACT GGA GAA AGT GGT CCA CGA GGA TTT CCA GGT CCA ATA GGT	900
Pro Thr Gly Glu Ser Gly Pro Arg Gly Phe Pro Gly Pro Ile Gly	
290	295 300
CCT CCG GGT CTT AAA GGT GAT CGG GGA GCA ATT GGC TTT CCT GGA	945
Pro Pro Gly Leu Lys Gly Asp Arg Gly Ala Ile Gly Phe Pro Gly	
305	310 315
AGT CGA GGA CTC CCA GGA TAT GCC GGA AGG CCA GGA AAT TCT GGA	990
Ser Arg Gly Leu Pro Gly Tyr Ala Gly Arg Pro Gly Asn Ser Gly	
320	325 330
CCA AAA GGC CAG AAA GGG GAA AAG CGG AGT GGA AAC ACA TTA AGA	1035
Pro Lys Gly Gln Lys Gly Glu Lys Gly Ser Gly Asn Thr Leu Arg	

15

335

340

345

16

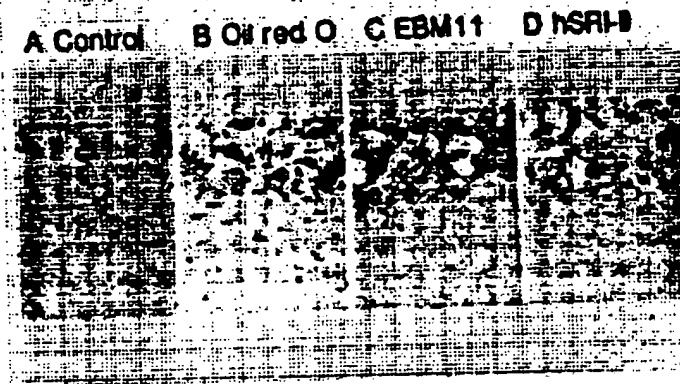
CCA GTA CAA CTC ACT GAT CAT ATT AGG GCA GGG CCC TCT 1074  
 Pro Val Gln Leu Thr Asp His Ile Arg Ala Gly Pro Ser  
 350 355  
 TAAGATCAGG TGGGTGGGC GGGACATCCT CTGCTACCAT CTCATTAAAA 1124  
 GGCCCTTCAC CTCGGACAA GTCATCTGCA ACAACTGACT TCCAAGATCC 1174  
 TTTTGTGACT CCTCCAAATG ACITTTGGTTC CCGTGTGTGA CCTGACITCC 1224  
 ACATGGCCTT CTCCTCTGGT CCCTGGTGTCT GTTTGGGCCT CTGCTCCCAT 1274  
 GCTCATACCT CTCTTACTC CAATTAC 1301

## 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の抗体がマクロファージに特異的に結合することを示す、生物の形態を表す図面に代わる写真である。

【図2】図2は、本発明の抗体を用いてヒトスカベンジャーレセプターの細胞内局在を免疫電子顕微鏡法により観察した結果を示し、生物の形態を示す図面に代わる写真である。

【図1】



写真

【図2】

図2代用等価

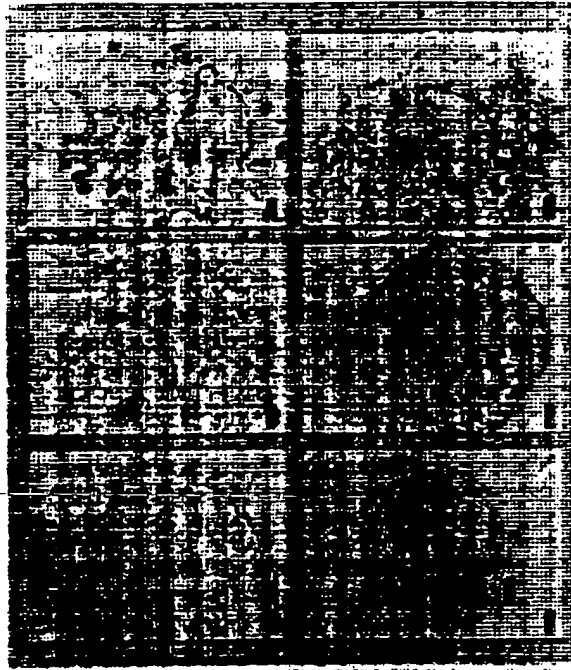


図2

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

// A 6 1 K 39/395

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

D 8413-4C

N 8413-4C

C 1 2 N 5/20

15/06

(C 1 2 P 21/08

C 1 2 R 1:91)